FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1930 — N° 182

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Pierre MAHÉ

Né à Saint-Brieuc (Côtes-du-Nord), le 14 décembre 1902
Ancien interne de l'hôpital Péan

LA SÉNESCENCE

ÉTUDE BIOLOGIQUE ET THÉRAPEUTIQUE

Président : M. CLAUDE, *professeur*

PARIS
IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE
JOUVE & Cie, ÉDITEURS
15, RUE RACINE, 15

1930

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1930 — THÈSE — N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Pierre MAHÉ

Né à Saint-Brieuc (Côtes-du-Nord), le 14 décembre 1902
Ancien interne de l'hôpital Péan

LA SÉNESCENCE

ÉTUDE BIOLOGIQUE ET THÉRAPEUTIQUE

Président : M. CLAUDE, *professeur*

PARIS
IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE
JOUVE & Cie, ÉDITEURS
15, RUE RACINE, 15

1930

DOYEN . . . M. ROGER.

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIÈRE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale	CUNÉO.
Physiologie	ROGER.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ
Bactérioliogie	LEMIERRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	CLERC.
Pathologie chirurgicale	LECÈNE.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LOEPER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Maurice VILLARET.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MÉNÉTRIER.
Pathologie expérimentale et comparée	RATHERY.
Clinique médicale	CARNOT. BEZANÇON. ACHARD. M. LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	TEISSIER.
Clinique de la tuberculose	Léon BERNARD.
Clinique chirurgicale	DELBET. HARTMANN. LEJARS. GOSSET.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	LEGUEU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE. BRINDEAU. JEANNIN.
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	VAQUEZ.
Clinique oto-rhino-laringologique	SEBILEAU.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
rofesseurs sans chaire	BRANCA. MAUCLAIRE.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

ALAJOUANINE. Neurologie et Psychiatrie.
AUBERTIN. . Pathologie médicale.
BÉNARD (H.) Pathologie médicale.
BINET . . . . Physiologie.
BLANCHETIÈRE. Chimie biologique.
BROCQ . . . Pathologie chirurgicale
BRULÉ. . . . Pathologie médicale.
CADENAT . . Pathologie chirurgicale.
CATHALA . . Pathologie médicale.
CHABROL . . Pathologie médicale.
CHEVALLIER. Pathologie médicale.
De GAUDART d'ALLAINES. Pathologie chirurgicale.
DOGNON. . . Physique.
DONZELOT . . Pathologie médicale.
ÉCALLE . . . Obstétrique.
FEY . . . . . Urologie.
GARNIER . . Pathologie expérimentale
GASTINEL . . Bactériologie.
GATELLIER . Pathologie chirurgicale
GIROUD . . . Histologie.
HARVIER. . . Pathologie médicale.
HOVELACQUE Anatomie.
HUTINEL. . . Pathologie médicale.
JOANNON. . . Hygiène.
JOYEUX . . . Parasitologie.

MM.

LABBÉ (Henri) Chimie biologique.
LAROCHE (G.) Pathologie médicale.
LEMAITRE. . Oto-rhino-laryngologie
LEROUX. . . Anatomie pathologique.
LEVEUF . . . Pathologie chirurgicale.
LIAN. . . . . Pathologie médicale.
MERCIER (F.) Pharmacologie
MONDOR. . . Pathologie chirurgicale.
MOREAU. . . Pathologie médicale.
MOULONGUET. Pathologie chirurgicale.
MOURE. . . . Pathologie chirurgicale.
MULON. . . . Histologie.
OBERLING. . Anatomie pathologique.
OLIVIER. . . Anatomie.
PIÉDELIÈVRE Médecine légale.
PORTES . . . Obstétrique.
QUÉNU. . . . Pathologie chirurgicale.
RICHET. . . . Physiologie.
SÉZARY . . . Dermatologie et Syphiligraphie.
VALLERY-RADOT-PASTEUR, Pathologie medicale
VAUDESCAL. Obstétrique
VELTER. . . . Ophtalmologie.
VERNE. . . . Histologie.
VIGNES. . . . Obstétrique.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

BUSQUET. . . . . Pharmacologie.
GUÉNIOT. . . . . Obstétrique.
LEQUEUX . . . . . Obstétrique.

MM.

NEVEU-LEMAIRE. . Parasitologie
RETTERER. Histologie.
ZIMMERN. . . Physique

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.		MM.	
ALGLAVE . .	Clinique chirurgicale.	LERI.	Clinique médicale.
AUVRAY. . .	Clinique chirurgicale.	MOCQUOT. .	Clinique chirurgicale.
CHEVASSU. .	Clinique chirurgicale.	PROUST. . .	Clinique chirurgicale.
LAIGNEL-LAVASTINE.	Clinique méd.	SCHWARTZ .	Clinique chirurgicale.
LE LORIER. .	Clinique Obstétricale.		

V. — CHARGÉS DE COURS

FREY.	Stomatologie.
CHAILLEY-BERT.	Education physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique
WEILL-HALLÉ.	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions, émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

A MA MÈRE

Faible témoignage de ma grande affection.

A MA FEMME

A MA SŒUR

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A Monsieur le Professeur CLAUDE

Qui a bien voulu nous faire le grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse, en témoignage de notre gratitude.

A Monsieur le Docteur DELAUNAY

Chirurgien chef de l'Hôpital Péan

Sentiments respectueux et reconnaissants.

A MES MAITRES
DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE
ET DES HOPITAUX DE PARIS

A Monsieur le Docteur ROUSSEAU

Chirurgien de l'Hôpital Péan

A Monsieur le Docteur BESSET

A Monsieur le Docteur ROCHE

A Monsieur le Docteur DIDIER

Chirurgiens-adjoints de l'Hôpital Péan

En reconnaissance de leur bienveillante sollicitude.

Digitized by the Internet Archive
in 2025

https://archive.org/details/lasenescenceetud0000unse

AVANT-PROPOS

Tous les peuples considèrent l'immortalité, l'éternelle jeunesse, comme un bien que l'homme aurait perdu à la suite d'une faute plus ou moins mystique. Le péché originel est la seule explication que la mentalité primitive invoque pour la perte de ce suprême bien qu'est la vie éternelle dans une jeunesse perpétuelle. Ce mythe troublant, qui existe dans toute les mythologies, depuis l'histoire d'Adam et Eve jusqu'à Prométhée, est en réalité un symbole profondément vrai. La vieillesse et la mort sont la rançon du perfectionnement ; les êtres primitifs unicellulaires sont immortels et la mort semble être comme une conséquence de la complexité de notre organisme. Les êtres primitifs mènent leur vie insignifiante et sans éclat le long des siècles, comme s'ils étaient en dehors du temps, tandis que les organismes plus élevés poursuivent une destinée plus brillante, mais brève. Là encore, le langage symbolique de la mythologie montre le contraste entre ces deux existences : Achille doit choisir entre l'immortalité heureuse, mais sans gloire, et une vie courte

et tourmentée, mais pleine d'actes éclatants qui, plus peut-être qu'une vie éternelle, lui assureront l'immortalité.

Le désir de survivre indéfiniment est un des sentiments les plus primitifs, les plus ancestraux de l'homme. L'immortalité de l'âme n'est qu'une forme modifiée, modernisée, de sentiment qui est à l'origine de toutes les religions. Comment la médecine, destinée à soulager les misères de notre corps, aurait-elle pu échapper à la tentation de chercher les moyens d'empêcher la vieillesse et la mort ? Elle n'y a, en effet, pas manqué et toute la médecine de l'Antiquité — et surtout celle du Moyen Age — a considéré comme son but suprême la recherche d'un remède contre la vieillesse.

Si le problème de la sénescence est aussi vieux que l'humanité, l'étude scientifique de celle-ci est de date tout à fait récente.

En quoi consiste le vieillissement ?

Innombrables en sont les manifestations, et comme il arrive couramment en médecine, les symptômes furent pris pour des causes. Nous sommes encore très loin de savoir quel est le phénomène essentiel de la sénescence ; car il semble que nous touchons là au problème fondamental de la biologie. Nous ne saurons dire ce qu'est le vieillissement que lorsque nous pourrons définir la vie. Nous ne croyons pas qu'il faille être aussi pessimiste qu'au temps de l' « ignorabimus ». Les progrès de la physiologie et de la physico-chimie nous rapprochent

tous les jours de la solution de ces problèmes : ce qui ne veut pas dire, bien entendu, que nous en sommes près. Nous en sommes tout simplement moins loin qu'hier. Malgré le caractère d'imperfection qui se dégage des théories proposées pour expliquer la vieillesse nous les passerons rapidement en revue ; qui sait si elles ne contiennent pas une partie de la vérité ? Nous procéderons dans cet exposé des théories, en allant du simple au complexe et nous étudierons les modifications apparentes en premier lieu, ensuite nous passerons aux modifications des organes, des tissus, des humeurs, des cellules, et des constituants des cellules, pour nous réfugier dans la forêt vierge de la physico-chimie, de qui nous attendons actuellement la solution de tous les problèmes.

A la lumière de ces données il nous sera peut-être possible de répondre provisoirement à cette question que la médecine se pose depuis de nombreux siècles.

Est-il possible de remédier à la sénescence ? Nous n'avons, évidemment, pas la prétention d'inventer une jouvence ; bien au contraire, il nous semble que la sénilité ne doive pas être considérée comme une maladie, mais un corollaire de la vie, contre qui toute thérapeutique est vaine, si l'on peut parler de thérapeutique vis-à-vis d'un phénomène purement physiologique. Nous essaierons de donner un aperçu des procédés médicaux et chirurgicaux qu'on a voulu opposer à la sénescence, et nous

verrons qu'il s'agit de méthodes partielles, n'envisageant qu'un seul côté de la question.

L'impression générale qui se dégage de l'étude de cette question primordiale au point de vue de la biologie générale, est qu'on se trouve sur un terrain très peu médical. La vieille définition de la médecine : « l'art de guérir les maladies » reste valable, même pour la médecine scientifique moderne, et nous venons de voir que la vieillesse n'était pas une maladie, mais un état purement physiologique, que l'on ne peut combattre comme on ne peut combattre la faim, la soif et le sommeil. Ceci ne veut pas dire, évidemment, que les tentatives pour soulager les troubles caractérisant la vieillesse ne soient pas parfaitement légitimes ; bien au contraire, quelle satisfaction pour un médecin de pouvoir prolonger l'activité et la fraîcheur physiques et intellectuelles d'un vieillard en lui donnant des possibilités d'être encore utile à la société ?

LA SÉNESCENCE

ÉTUDE BIOLOGIQUE ET THÉRAPEUTIQUE

LES THÉORIES DE LA SÉNESCENCE

Le problème fondamental de la question qui nous occupe, au point de vue biologique, se résume en une seule question : En quoi consiste essentiellement le phénomène de vieillissement ? Il nous semble nécessaire de dire, avant de discuter les diverses opinions, qu'il y a un point sur lequel tout le monde est d'accord, c'est que nous n'en savons à peu près rien. Tout ce que nous pouvons faire, c'est décrire les symptômes de la vieillesse, comme on le fait pour une maladie, sans pour cela en mieux connaître les causes. La discipline scientifique actuelle veut que tout phénomène, de quelqu'ordre qu'il soit, ait une cause que l'on s'imagine unique pour en diminuer la complexité et pour pouvoir ainsi s'en faire une idée plus schématique. On ne peut blâmer cette discipline, car l'évolution naturelle de la science se fait du simple vers le complexe ; reste à savoir, si un certain nombre de phénomènes d'ordre biologique ne nous échappent pas à cause de cette discipline. En tout cas, il nous est

impossible actuellement d'appliquer cette manière de voir au phénomène de la sénescence. Si elle est due à une cause unique, celle-ci nous est absolument inconnue au même degré, — nous tenons à le répéter — que la cause essentielle de la vie elle-même. Il est également possible qu'il s'agisse de causes multiples, dans ce cas-là, nous pouvons avoir la consolation d'en connaître au moins quelques-unes

Nous n'insisterons pas sur l'aspect extérieur du vieillard, il n'y a aucun renseignement à en tirer quant à la cause même qui a produit les modifications ; elles ne sont que le résultat lointain d'un processus qui a débuté il y a longtemps. « Vous connaissez tous, dit Charcot, l'aspect extérieur du vieillard : cette peau sèche et ridée, ces cheveux rares et grisonnants, cette bouche privée de dents, ce corps voûté et ramassé sur lui-même. » L'étude des organes du vieillard, poursuivie par des procédés anatomo-pathologiques *post-mortem*, et par des méthodes d'exploration possibles pendant la vie, ne nous donne guère plus de renseignements. Aussi nous allons passer très rapidement en revue ces difrentes modifications.

Voilà ce qu'en dit Charcot, d'une façon générale: « Il s'agit là d'un processus atrophique qui porte son action non seulement sur les muscles de la vie de relation et sur les diverses parties du squelette, mais encore sur la plupart des organes splanchniques : le cerveau, la moelle épinière, les troncs ner-

veux, le poumon, le foie, enfin tous les organes sanguificateurs participent à ce mouvement rétrograde ;la rate et les ganglions lymphatiques subissent une remarquable diminution de poids et de volume, qui augmente avec le progrès de l'âge. »

Déjà Charcot, en 1867, montre que le processus d'atrophie globale, masque en réalité deux phénomènes de sens contraire : la dégénérescence des éléments nobles différenciés de l'organe et la prolifération du tissu conjonctif indifférencié. Nous aurons l'occasion de revenir sur ce fait qui semble être le caractère dominant de l'anatomie pathologique de la sénilité. Les modifications séniles de chaque organe mériteraient à elles seules plusieurs monographies, nous ne pouvons en donner qu'un aperçu des plus succinct ici.

Le cerveau sénile présente des aspects multiples qui se réduisent à deux schémas : *a*) *dégénérescence* (amyloïde, pigmentaire, graisseuse, calcaire, etc.) des éléments nerveux proprement dits en même temps que la névroglie tend à prédominer et *b*) *l'aspect lacunaire* qui a été bien étudié par Pierre Marie. Il convient de mettre à part les lésions produites par des altérations vasculaires sur lesquelles nous reviendrons.

Le cœur sénile a fait récemment l'objet d'études spéciales de la part de M. Laubry, Charcot note déjà que le cœur échappe à la loi générale de l'atrophie et conserve chez le vieillard ses dimensions normales, parfois même s'hypertrophie. C'est que le cœur

est essentiellement un organe qui s'adapte aux conditions de la circulation et son hypertrophie est un signe de conditions particulières propres à la vieillesse. Il nous est impossible, étant essentiellement sur un terrain morphologique, d'interpréter exactement l'hypertrophie cardiaque, ce serait expliquer la pathogénie de l'hypertension artérielle. Il est un fait que le cœur semble subir pendant la sénescence une surcharge importante qui exige de sa part un surcroît d'activité, mais cette hyperactivité est suivie d'une déchéance plus ou moins rapide.

Le rein des vieillards a été très récemment étudié par Delafontaine. Nous ne pouvons qu'adopter ses conclusions : « Les troubles fonctionnels du rein chez les sujets âgés sont presque la règle (albuminurie 20 %, diminution de l'élimination de la phénol-sulfone-phtaléine 91 %). Les petites azotémies sont assez fréquentes (20 %). Elles sont bien supportées. Les grandes azotémies sont rares. Leur taux habituellement ne dépasse pas 2gr., leur symptomotalogie est fruste, leur évolution grave, mais le tableau classique du coma urémique est exceptionnel. Les œdèmes d'origine purement rénale ne s'observent pas... Il est d'ailleurs illusoire de chercher à isoler chez le vieillard des types cliniques.

La description des néphrites chroniques séniles n'est que la dissociation artificielle d'un ensemble pathologique où des lésions multiples évoluent parallèlement et retentissent les unes sur les autres. »

Le poumon sénile se caractérise par une sclérose progressive déterminant une diminution de l'activité de la respiration. Cette diminution commence à se manifester vers l'âge de 35 ans et atteint son maximum de 65 à 75 (Geist).

Les modifications du squelette, des articulations, sont très importantes. Il y a, d'une part, une décalcification intense des os, et, d'autre part, une ossification et une surface calcaire des ligaments des cartilages et, d'une façon générale, du tissu conjonctif. Nous avons laissé volontairement pour la fin les modifications des artères en raison de l'importance que certains auteurs attribuent dans le mécanisme même de la vieillesse à la sclérose des artères. L'adage classique « l'homme a l'âge de ses artères » exprime, sous une forme lapidaire, le rôle important que semble jouer l'artériosclérose dans les accidents, qui, dans un grand nombre de cas, caractérisent la vieillesse. Il semble en effet que le processus de sclérose qui caractérise au plus haut degré les altérations pathologiques, se manifeste avec le plus d'évidence au niveau du système artériel. Charcot a très bien vu ce qu'il y avait d'essentiel dans l'athérome : il paraît consister « en une prolifération plus ou moins active des éléments qui constituent normalement la membrane interne des artères ». Ce qui fait également l'importance de ces modifications, c'est leur ubiquité et enfin un facteur non négligeable : c'est que les accidents dus à la sclérose artérielle, constituent la cause de la mort dans 50 % des cas (Eiselt).

On comprend que de telles modifications s'accompagnent d'une altération profonde de la nutrition : « à un point de vue très général, on peut dire, que, dans la vieillesse, non seulement la puissance d'absorption et d'assimilation s'atténue, mais aussi les fonctions de désassimilation se restreignent et se ralentissent » (Rauzier). L'abaissement du métabolisme de base donne une preuve importante de cette « bradytrophie ».

Voilà donc les modifications qui accompagnent la sénilité et qui semblent être la conséquence du processus de sénescence. En quelle mesure peuvent-elles nous renseigner sur la cause de ce phénomène ?

La sénescence est due à l'altération d'un organe. — C'est le principe de la théorie soutenue par Reveillé-Parise et par Hamelin, qui incriminent la diminution de l'hématose à cause de l'ossification du thorax entravant la respiration. Pour d'autres, c'est le rein qui déclencherait le processus en diminuant la sécrétion urinaire et privant ainsi l'organisme du pouvoir d'éliminer les toxines.

Nous citons ces théories uniquement à titre historique, car elles sont complètement abandonnées aujourd'hui. Beaucoup plus importante est la théorie soutenue par de nombreux auteurs — en particulier Demange — d'après laquelle *le phénomène essentiel de la sénescence est la sclérose et surtout l'artério-sclérose*. L'athérome, a dit Peter, est « la rouille de la vie ». L'artério-sclérose résulterait du contact avec la paroi des vaisseaux, des nombreuses subs-

tances irritantes qui y ont circulé pendant toute la vie. Elle surviendrait fatalement au cours de la vie, déterminerait une hypotrophie des tissus avec dégénérescence des éléments nobles et prolifération du tissu conjonctif viscéral occasionnant de la sclérose viscérale, elle-même facteur d'un grand nombre de troubles de la nutrition générale. Nul doute que la sclérose est la lésion essentielle de la sénilité, mais elle ne constitue qu'une donnée anatomo-pathologique. Elle explique les troubles et leurs manifestations, tout comme la notion d'une hépatisation du poumon nous explique la dyspnée et le souffle tubaire dans la pneumonie, mais n'explique pas la cause même du processus.

La sclérose est le substratum anatomique de la sénescence, mais ne peut être considérée comme sa cause.

La prolifération sclérogène du tissu conjonctif contraste avec la dégénérescence des autres tissus. On sait que dans un organisme adulte le tissu conjonctif ne se multiplie pas en dehors de certaines conditions pathologiques, mais il n'en conserve pas moins, à l'état potentiel, la possibilité de se reproduire. Par contre, d'autres tissus, et des plus importants, comme le tissu nerveux, ont perdu à jamais leur pouvoir de multiplication. Minot, Weissmann, etc., considèrent que le vieillissement est dû à la perte du pouvoir de multiplication des cellules. Ceci est vrai pour une certaine catégorie de cellules qui semblent naître et mourir avec nous. Ces cellules,

qui constituent pour ainsi dire notre personnalité, ont leur jeunesse, leur maturité et leur vieillesse. On peut affirmer que la sénescence consiste dans l'usure, le vieillissement de certains tissus, avant tout, le tissu nerveux. Marinesco a montré dès 1904 que « la sénilité est un processus très complexe qui n'est pas identique pour tous les tissus ». Cette idée a été exprimée par Grasset en 1909 : « On ne vieillit pas également de tous les organes... Chaque grand appareil a son âge chez un même individu. » On pourrait dire en poursuivant cette idée que le tissu conjonctif reste toujours à l'état de jeunesse et finit par prendre le pas sur les éléments nobles vieillis. Où commence le processus ? Est-ce la prolifération du tissu conjonctif qui étouffe le tissu différencié, ou est-ce le vieillissement primitif des cellules nobles qui déclanche une sclérose en quelque sorte compensatrice ? Nous ne pouvons le dire, mais nous pouvons admettre que le vieillissement n'est qu'un *phénomène partiel s'étendant exclusivement sur certains tissus hautement différenciés qui, du fait même de leur différenciation, ont perdu leur pouvoir de se renouveler*. Cette notion est tout ce qu'on a pu tirer jusqu'ici, de l'anatomie pathologique de la sénilité. Rien dans ce que nous avons vu ne se prête à une application thérapeutique ; même en admettant que la sclérose soit la cause de la vieillesse, nous ne pouvons la combattre, de même que nous sommes désarmés devant la dégénérescence de la cellule cérébrale.

Il n'en est pas de même des *modifications du milieu intérieur* qui caractérisent la vieillesse. Les vertus thérapeutiques que l'on a attribuées au sang depuis les époques les plus reculées de la médecine, prouvent que l'idée du rôle des humeurs organiques dans le vieillissement a toujours existé vaguement. Maupas montre chez les Infusoires, où le milieu « intérieur » est encore en dehors de l'organisme, que le renouvellement de ce milieu est une condition indispensable pour prévenir la dégénérescence. Ultérieurement Enriquez, Metalnikov et d'autres auteurs, ont montré que le renouvellement du milieu est la condition première de la vie et que les êtres uni-cellulaires peuvent vivre indéfiniment, même en l'absence d'une conjugaison, si l'on assure le renouvellement du milieu.

Dans ce que nous appelons renouvellement du milieu intérieur, il faut distinguer au moins deux facteurs : 1° l'élimination de substances toxiques; 2° l'addition de substances indispensables au maintien de la vie. « Le vieillissement — dit Bergson — ne peut être que l'acquisition progressive, ou la perte graduelle de certaines substances, peut-être les deux à la fois. Le temps a juste autant de réalité pour un être vivant que pour un sablier, où le réservoir d'en haut se vide tandis que le réservoir d'en bas se remplit... »

Il nous faut donc envisager deux choses dans le mécanisme de la sénescence : l'intoxication qui est le réservoir d'en bas de notre sablier et les subs-

tances trophiques dont l'organisme s'appauvrit, au fur et à mesure qu'il vieillit — constituant le réservoir d'en haut de la comparaison de Bergson.

La théorie toxique de la sénescence a été développée par Metchnikoff au début de notre siècle. Pour cet auteur, la vieillesse, qu'il considère comme un phénomène pathologique évitable dans une certaine mesure, serait la conséquence d'une intoxication d'origine intestinale. Il montre que le gros intestin est un organe inutile, servant véritablement de réservoir de poisons, encombré qu'il est, d'une flore microbienne abondante secrétant continuellement des toxines. Ces toxines « affaiblissent les éléments nobles et annihilent les phagocytes sécrétés continuellement par la flore intestinale chez les individus en apparence bien portants. Ces poisons, passant dans le sang, exercent sur les parois même des vaisseaux une action irritante chronique qui aboutit à l'artério-sclérose ». Il y a donc là une « intoxication de tout l'organisme propre à la vieillesse » responsable de tous les troubles apportés par celle-ci.

Lorand à la suite de Metchnikoff soutient l'origine toxique de la vieillesse, mais il parle déjà d'un « appareil antitoxique » comprenant l'ensemble des glandes à sécrétion internes sur lequel nous reviendrons. Le Dantec en 1905 voit les deux côtés de la question, et pour lui, la sénescence est due à l'épuisement des substances nutritives du milieu intérieur

en même temps qu'à la rétention des substances résiduelles.

Les travaux les plus importants dans ce sens-là ont été faits par Carrel et ses collaborateurs. Le point de départ des expériences de Carrel est la constatation du fait que le sérum sanguin inhibe la multiplication des fibroblastes et des cellules épithéliales en culture. Cette constatation a conduit Carrel à rechercher les causes de l'inhibition de la multplication. Or, il a trouvé que l'inhibition s'accentuait au fur et à mesure qu'on s'adressait au sérum d'un animal de plus en plus âgé. Il a émis l'hypothèse que le sérum des animaux âgés renferme une substance inhibant la multiplication cellulaire. La différence entre les animaux jeunes et vieux est considérable ; les fibroblastes cultivés dans les protéines de sérum d'une jeune poule sont 49 % plus actifs que ceux cultivés dans celles de vieux animaux. Cette substance inhibitrice véritable « toxine de sénescence » serait, d'après Carrel, sécrétée dans l'organisme d'une façon continue, ce n'est donc pas le résultat de l'accumulation et d'une rétention toxique. Si l'on soumet le sérum à un chauffage, il devient encore plus inhibiteur pour la multiplication cellulaire. Ceci a fait penser que le sérum devait renfermer une substance activant la multiplication, qui, détruite par la chaleur, ne peut plus contrebalancer l'action de la substance inhibitrice. En effet, il semble que le sérum des animaux jeunes renferme une substance activante appelée par Car-

rel « tréphone ». Cette « tréphone » est précipitable par l'anhydride carbonique et cette précipitation a la même action sur le sérum que le chauffage. Le sérum des animaux vieux renferme beaucoup moins de « tréphone, que celui des animaux jeunes, car le chauffage où le passage du CO^2 diminuent de 38 % l'action inhibitrice des sérums de jeunes animaux, tandis que celui des animaux âgés ne diminue que de 16 %.

Les recherches, sur la nature de l'origine de ces substances, ont conduit ces auteurs à supposer que la substance inhibitrice est de nature lipoïdique tandis que la substance activante serait de nature protéinique. Ebeling a étudié l'action des acides aminés sur les cultures de tissus. La leucine et l'alanine semblent avoir une légère action inhibitrice. Ces recherches s'apparentent à celles d'Osborn et Lafayette Mendel qui, en 1916, ont trouvé, expérimentant cette fois-ci sur des animaux entiers, que le tryptophane était indispensable à la nutrition, la lysine à la croissance et la cystine aux deux. L'origine des substances activantes et inhibantes a fait l'objet de nombreuses recherches de la part de Carrel et de ses élèves. Ils ont trouvé que l'action inhibitrice du sérum diminuait quand on l'enrichissait des produits de sécrétion des leucocytes ou de quelques extraits de glandes endocrines. On sait que la culture des tissus n'est possible que si l'on ajoute au milieu du « suc embryonnaire » qui seul contient une quantité suffisante de substances activantes

pour déclancher la multiplication cellulaire *in vivo*.

Il semble, qu'au sein de l'organisme adulte, les cellules conjonctives ne prolifèrent pas » dit Carrel au cours de cette étude. L'étude de la cicatrisation permet de penser que c'est aux leucocytes que revient le rôle le plus important dans l'excitation fonctionnelle des fibroblastes. Ainsi les vues pro phétiques de Metchnikoff sur l'importance des leucocytes dans le processus de vieillissement, se vérifient au moins en partie.

Il est permis de croire, concluent Carrel et Ebeling, que cette diminution des substances activantes dépend de l'activité amoindrie du système glandulaire pendant la vieillesse. Nous arrivons-là à l'étude du *mécanisme régulateur du milieu intérieur* par les glandes à sécrétion interne.

Les glandes génitales ont été les premières auxquelles on a pensé à propos du mécanisme de la sénescence. La diminution, puis la disparition de leur activité semble pour beaucoup être le phénomène dominant de la sénilité. Depuis la fin du siècle dernier une série de travaux extrêmement importants a pris comme point de départ, pour ainsi dire dogmatique, par conséquent inébranlable et indiscutable, le rôle prédominant ou même exclusif de la secrétion interne des glandes génitales. Brown-Séquard, dans sa retentissante communication du 15 juin 1889, montre les effets de l'extrait testiculaire sur lui-même. Il dit, sans preuve autre que son expérience personnelle, que « la faiblesse des vieil-

lards est en partie dûe à l'amoindrissement des fonctions du testicule». Non seulement l'involution sénile est une conséquence d'une insuffisance testiculaire, mais « la puissance de la moelle épinière, et aussi, à un moindre degré, celle du cerveau, a, chez l'homme adulte ou vieux, des fluctuations liées à l'activité fonctionnelle des testicules ». Dans une autre communication, il se montre plus prudent : « la faiblesse, chez le vieillard, dépend de deux causes : des changements organiques et de l'absence de stimulation exercées sur les centres nerveux par des testicules actifs. »

Les recherches histologiques d'Ancel et Bouin en 1904 ont apporté un argument indirect en faveur de l'hypothèse de Brown-Séquard. Ces auteurs ont montré que le testicule, en dehors de sa sécrétion externe, possède une sécrétion interne dont le siège est dans les îlots interstitiels. Ces mêmes auteurs, dès 1904, ont montré qu'il existe une sorte d'antagonisme entre les sécrétions interne et externe, de sorte que lorsqu'on lie le canal déférent, on provoque une hypertrophie notable de cellules interstitielles. Nous verrons par la suite toute l'importance thérapeutique que va avoir cette expérience d'Ancel et Bouin. Nous n'insistons pas sur les beaux travaux de Caridroit, de Pézard, de Knud Sand et tant d'autres, prouvant la réalité de la sécrétion interne des testicules qui tient sous sa dépendance les caractères sexuels secondaires. Nous n'insisterons pas non plus sur les discussions histophy-

siologiques, s'il y a une absolue indépendance des îlots interstitiels, comme le prétendaient Ancel et Bouin, ou au contraire s'ils se développent au dépens des cellules de Sertoli, comme le veut Retterer ? La sécrétion interne des ovaires est une réalité encore plus manifeste que celle des testicules et les hormones ovariennes semblent être actuellement assez bien connues, ce qui n'est pas le cas de la glande génitale mâle. Mais est-ce que les glandes génitales jouent un rôle exclusif dans la sénescence ? Nous sommes, d'accord avec un grand nombre de biologistes, loin de le croire. Dans sa critique des méthodes thérapeutiques fondées sur le principe du rôle prédominant des glandes génitales, le professeur Gley distingue très nettement deux choses : la réapparition des fonctions génitales et le rajeunissement. Les sécrétions internes des glandes génitales ont sans doute des actions très générales, mais il est impossible d'expliquer tous les phénomènes de la sénescence par une insuffisance testiculaire ou ovarienne.

D'autres glandes jouent, sans aucun doute, un rôle peut-être moins important, mais réel et non négligeable au point de vue thérapeutique. Le foie notamment jouerait un rôle primordial, pour Sedillot. En 1906 Husnot considère la sénescence comme un processus morbide dû à la dégénérescence des glandes vasculaires sanguines qui ont le rôle de maintenir les processus trophiques : glandes thyroïdes et parathyroïdes, glandes testiculaires, glandes

surrénales, glande pituitaire. « La sénescence apparaît donc là comme un *syndrome pluriglandulaire*. La sénilité précoce est considérée par Claude et Gougerot en 1909 comme un syndrome pluriglandulaire et ces auteurs décrivent les syndromes pluriglandulaires précisément à propos de tels cas. Plus tard Parhon et Kahane en analysant quelques manifestations de la sénilité considèrent les modifications de la peau et de ses phanères comme des signes d'hypothyroïdie, ils attribuent la décalcification aux parathyroïdes, la sclérose aux surrénales, etc., et ne laissent aux glandes génitales que la diminution de l'activité génitale. Tout à fait récemment, Eiselt de Bratislava, montre à l'aide de constatations anatomo-pathologiques que les glandes génitales, le thyroïde, les parathyroïdes, les surrénales et l'hypophyse sont responsables de la sénescence, au même titre.

Comment agissent les glandes à sécrétion interne sur la sénescence ? Carrel et ses collaborateurs pensent que les glandes à sécrétion interne secrètent les substances activantes et inhibitrices dont le jeu règle en quelque sorte la vie végétative et le développement de nos cellules.

Ou bien les glandes à sécrétion interne influeraient d'une façon indirecte par la régulation des échanges nutritifs : celui des albumines, des lipoïdes ou même de quelques éléments minéraux importants comme le calcium et le magnésium. Il semble d'après les recherches de Weiske qu'au cours de la

sénescence le calcium augmente tandis que le magnésium diminue ; Breteau, dans le laboratoire du professeur Delbet, a dosé le magnésium et le calcium dans le testicule. En établissant le rapport $\frac{Ca}{Mg}$ il a trouvé que celui-ci allait en augmentant avec l'âge, depuis une valeur inférieure à l'unité jusqu'à 3. Leriche croit que les glandes endocrines influencent surtout la sclérose. « Le tissu conjonctif nous apparaît de plus en plus comme un tissu de première importance ayant sa vie propre, capable d'influencer directement la destinée des épithéliums. Cette vie est réglée avant tout par les réactions vaso-motrices, mais elle est soumise aussi aux variations de qualité du sang qui leur est apporté et tout spécialement aux variations hormonales. On ne pense pas assez que c'est dans le tissu conjonctif que se consomment physiologiquement nombre de produits hormoniques et que, si ceux-ci ne sont plus normaux ou sont insuffisants, les mutations conjonctives sont viciées. » « Il est permis de penser que si la vie de chaque jour des substances conjonctives est ainsi réglée par des actions hormoniques, il serait fort possible que la pathologie du conjonctif et en particulier les scléroses, relèvent des viciations glandulaires larvées. »

La théorie endocrinienne de la sénescence, si séduisante qu'elle soit, surtout envisagée sous la forme d'une insuffisance pluriglandulaire, ne satisfait pas complètement l'esprit. Pourquoi les glandes

endocrines deviennent-elles insuffisantes à un moment donné ? se demande-t-on à juste titre. Parce qu'elles sont envahies par la sclérose, pourrait-on répondre. Mais alors, où a commencé le processus ? à la sclérose ou à l'altération de la sécrétion ? Nous nous trouvons là en face de ces cercles vicieux où tout raisonnement est vain.

La sénescence est un processus qui se passe à l'intimité du protoplasma. — Il nous reste à envisager cette hypothèse qui ne semble pas critiquable, du fait même que nos connaissances sont tout ce qu'il y a de plus limitées à ce sujet. Marinesco en 1904 a montré que le vieillissement est un processus très général, presque physicochimique. Il montre que les colloïdes les plus élémentaires, les moins « vitaux » présentent ce phénomène et il apporte à l'appui de sa thèse les courbes de vieillissement des colloïdes. Par la suite la conception de Loeb, celle de Lumière, venaient confirmer l'hypothèse de Marinesco. Rauzier en 1909 conclut que « la vieillesse est essentiellement caractérisée par un trouble de la nutrition cellulaire ». Mais en quoi consiste ce trouble ? Nous en sommes, là encore, réduits à des hypothèses. Marinesco admet une déshydratation progressive des colloïdes cellulaires. Il parle également d'un trouble de l'activité des ferments cellulaires notamment des ferments oxydants. J. Loeb dit d'une façon indirecte, mais affirmative : « Life of warm-blooded animals-man included-ens with the cessation of oxydation in the body. » Les très

intéressantes recherches de Meyerhoff et de Warbung sur le métabolisme intracellulaire, montrent l'antagonisme des deux processus intracellulaires : la respiration et la fermentation lactique. Ils constatent, en mesurant l'intensité de ces deux processus dans les cellules embryonnaires et dans les cellules d'animaux âgés, que la fermentation lactique décroit au fur et à mesure que la cellule vieillit et en même temps que la respiration prend de l'importance. Nous ne pouvons considérer ces travaux — tout au moins en ce qui concerne la sénescence — que comme des indications pour la voie à suivre. Les méthodes de mesure de l'intensité des échanges intra-cellulaires nous montrent que nous disposons de moyens d'investigation très précis et que sans aucun doute l'avenir nous apportera des méthodes et par conséquent des résultats intéressants.

Qu'est ce donc que la sénescence après tout ce que nous venons de dire. Pouvons-nous en donner une définition, au moins, à défaut d'explication ?

Tout d'abord, est-ce que la sénescence est « bien réellement fonction de la vie » comme dit Boy-Teissier ou bien est-ce un processus pathologique tellement répandu qu'il puisse en imposer pour une nécessité inexorable ? Metchnikoff considère la vieillesse comme une maladie dûe à des mauvaises habitudes d'hygiène et surtout à une disposition anatomique malheureuse du gros intestin. Le plus élémentaire bon sens ne nous dicte pas une opinion exactement inverse. « Nous estimons, dit Bergson

qu'il y a continuité ininterrompue entre l'évolution de l'embryon et celle de l'organisme complet. La poussée, en vertu de laquelle l'être vivant grandit, se développe et vieillit, est celle qui lui a fait traverser les phases de la vie embryonnaire. » Ce même philosophe dit en énonçant ainsi une loi générale : « Partout où quelque chose vit, il y a, ouvert quelque part, un registre où le temps s'inscrit. »

L'être vivant, dès le commencement de son existence possède en lui une vertu mystérieuse, celle précisément qui nous est complètement inconnue et que nous sommes réduits à appeler l'élan ou le principe vital. Cette force mystique, cette vertu vitale l'aide à vivre et à se développer, et comme la vie n'a rien de comparable avec le mouvement d'un corps de la physique pure, elle a besoin d'être entretenue. Il ne suffit pas d'insuffler de la vie, il faut qu'elle soit entretenue par un souffle continu. La vie est un équilibre instable, il suffit que le poids manque d'un côté pour que tout se bouleverse. Au point de vue général la sénescence est le commencement d'une rupture d'équilibre, c'est la « difficulté croissante d'être » (Fontenelle). Est ce que la sénescence est comparable jusqu'au bout au sablier de Bergson « où l'on peut remettre les choses en place en retournant l'appareil » ? C'est ce que nous allons étudier maintenant.

THÉRAPEUTIQUE DE LA SÉNESCENCE

Plusieurs des nombreuses théories que nous avons passées en revue, sont soutenables et en parfait accord avec l'esprit biologique actuel, mais toutes ne se prêtent pas à une application thérapeutique. Nous sommes complètement désarmés devant la diminution de la résistance organique que nous avons vu être une manifestation fréquente de la vieillesse. Nous ne pouvons pas davantage contre la sclérose d'autant plus que nous savons qu'elle n'est qu'un phénomène secondaire à des modifications intimes du protoplasma de certaines cellules, autres que les cellules conjonctives. Or notre pouvoir ne va pas jusqu'à pénétrer l'intimité des cellules et y empêcher des phénomènes dont la signification et l'essence nous échappent. Tous les efforts se sont donc localisés autour des modifications du milieu intérieur, d'une part, faute de pouvoir faire mieux, et d'autre part, dans l'espoir de pouvoir, par l'intermédiaire de ce milieu intérieur, influer sur la totalité de l'organisme. Ces espoirs sont sans doute justifiés par la manière dont se présente le problème de la sénescence au point de vue biologique, ce cercle vicieux qu'on ne sait par quel bout prendre,

peut peut-être, se rompre à n'importe quel point. La doctrine, devenant sans cesse plus importante des sécrétions internes, donne un gros appui aux procédés thérapeutiques tendant à rajeunir l'organisme en modifiant favorablement son milieu intérieur.

La mise en pratique de ces procédés, comme il arrive presque toujours en médecine, a de beaucoup précédé la théorie. On sait que déjà à Epidaure on faisait boire aux vieillards du sang de taureau. Cet usage fut fort répandu pendant toute l'antiquité, puisqu'on signale même des intoxications mortelles par du sang de taureau. Chez les Romains, on utilisait de préférence le sang humain, celui des gladiateurs et des victimes des jeux du cirque. Cette hémothérapie ancienne fut reprise par les Arabes et pénétra par leur intermédiaire dans la médecine du moyen âge et de la Renaissance. En dehors du taureau on utilisa également le bélier et le bouc, ce qui nous montre que l'*activité génitale fut de tous les temps considérée comme le phénomène essentiel de la jeunesse*. Liébault, dans un ouvrage paru en 1573, et intitulé *Secrets de médecine et de philosophie* se fait même créateur de la sérothérapie. Il y recommande l'usage de l' « eau du sang humain », dont les vertus seraient merveilleuses. Si les vieilles gens en usent tous les jours en petite quantité, ils sentiront soulagement en veillesse par une allégresse et réjouissance qu'ils auront en leur cœur à la façon des jeunes gens. « En dehors de cette thérapeutique par le sang et le sérum qui

représente un véritable procédé endocrinothérapique avant la lettre, nombreux furent les remèdes secrets utilisés, pour la plupart d'une absurdité déconcertante et échappant à toute explication. Nous avons vu, que même les esprits les plus rationnels, comme Descartes et Bacon de Verulam ont conservé le rêve de l'éternelle jeunesse. Ce dernier recommande les saignées répétées et l'usage large du salpêtre pour purger l'organisme de ce que nous pourrions appeler aujourd'hui les toxines de la sénilité. La crédulité humaine est infinie, aussitôt qu'il s'agit du problème de la vie, de la vieillesse et de la mort et l'on sait le foisonnement des élixirs de longue vie, des eaux de jouvence pendant le XVII^e^ et XVIII^e^ siècle. Une des plus répandues de ces jouvences, l'eau bénite de Saint-Germain, était tout simplement une infusion de séné. Ce phénomène de suggestibilité qui joue un rôle considérable dans la médecine est d'une importance énorme quand il s'agit d'apprécier les résultats d'un procédé de « rajeunissement » qui n'offre aucun critérium objectif.

La théorie des ferments, fort répandue dans la médecine depuis le XVII^e^ siècle, était la première théorie scientifique essayant d'expliquer l'action du sang d'un individu jeune sur la sénescence. Boerhave, au XVIII^e^ pose les bases d'une véritable « opothérapie juvénile » par le sang d'individus jeunes et vigoureux. Cette notion des vertus thérapeutiques et rajeunissantes du sang, n'avait pas besoin d'une

confirmation scientifique ; elle semble avoir des racines extrêmement profondes dans la croyance populaire et dans le trésor mythologique commun de toute l'humanité. Aux temps bibliques Salomon s'entourait de jeunes vierges pour capter les forces vitales qui se dégagent des corps pleins de jeunesse et de vigueur. Beaucoup de peuples sauvages boivent le sang de leurs ennemis et encore, dans nos campagnes, le sang des animaux de boucherie est réservé aux vieillards et aux convalescents.

La « gérothérapie » moderne repose sur deux principes essentiels : la doctrine des sécrétions internes et le rôle de certaines substances alimentaires dans la sénescence.

Nous commencerons par le principe qui par une sorte de diététique raisonnée veut priver l'organisme de certaines substances à action défavorable pour ne le nourrir qu'avec des substances qui influenceront son évolution d'une façon heureuse. Il s'agit donc là d'une thérapeutique par des produits exogènes à l'organisme. Nous n'insisterons pas sur les différents régimes prophylactiques de la vieillesse, ils sont, pour la plupart, établis d'une manière empirique selon les principes enseignés par quelqu'un qui a eu la chance d'atteindre un âge avancé, ce qui constitue un argument et un facteur de publicité. Le plus souvent cité de ces préceptes de centenaire est celui de Philippe d'Herbelot qui à l'âge de 103 ans interrogé par Louis XIV sur le secret de sa jeunesse persistante, lui répondit :

«Sire, dès l'âge de 50 ans j'ai fermé mon cœur et j'ai ouvert ma cave. » Grand nombre de régimes sous une apparence plus sérieuse, ne sont guère plus scientifiques que la réponse de Philippe d'Herbelot. En 1809, Hufeland dans un ouvrage qui a fait sensation à l'époque, intitulé *La Macrobiotique* recommande le régime végétarien. Plusieurs sortes de cures de désintoxication furent proposées au XIX^e^ siècle. Le régime de Schroth consistait en la restriction périodique de boissons, dans un régime peu riche en graisses et protéines et la provocation de la sudation censée éliminer les poisons sénilisants. Le régime d'Oertel est un succédané du précédent. Karell préconise des cures de lait, dont l'origine remonte à Hippocrate et à Dioscoride qui préférait le petit-lait. Plus récemment en 1908, Guelpa recommande des jeûnes prolongés, des purgations répétées.

Nous rangeons parmi ces moyens diététiques les procédés préconisés par Metchnikoff qui croit remédier en partie à l'intoxication intestinale en acidifiant le milieu des microbes pullulant dans la partie terminale du tube digestif. En dehors de sa théorie de l'intoxication colique que nous avons vue, Metchnikoff apporte comme argument la longévité des peuples qui se nourrissaient de lait caillé. Aussi recommande-t-il l'usage régulier de yaourth ou de képhyr pour prolonger l'existence et pour prévenir la sénilité. Le régime de Bunge est à ranger dans cette catégorie quoique le but de son auteur ne

soit nullement de prolonger l'existence. Il consiste dans l'usage à peu près exclusif de sels de potassium, comme aliment d'origine minérale, qui éliminaient les chlorures et autres produits toxiques. Tout récemment, un régime proposé pour les tuberculeux par Gerson, repose sur les mêmes bases.

La théorie des sécrétions internes appliquée à la sénescence et en particulier à sa thérapeutique a pour but de suppléer à l'organisme déficient en lui apportant des substances endogènes qui ne se forment plus suffisamment dans l'économie vieillissante. Nous avons vu que ni la théorie de l'intoxication (base des méthodes diététiques), ni la théorie hormonale ne sont entièrement satisfaisantes au point de vue biologique. Mais les scrupules de la science pure ne doivent pas arrêter la main du thérapeute, car bien des fois la pratique simpliste, par une sorte d'intuition, arrive à pressentir des vérités que la science pure n'ose adapter faute de preuves décisives. L'opothérapie testiculaire a été depuis le 1er siècle avant J.-C. employée pour pallier à la faiblesse des vieillards. Nous ne voulons pas nous répéter en retraçant le développement de l'opothérapie testiculaire scientifique contre la sénescence. Cette méthode est justiciable de deux ordres de critiques : l'une s'adressant au principe (nous l'avons faite à propos du rôle des glandes génitales dans le mécanisme de la sénescence) l'autre, s'adressant à la pratique même de l'opothérapie testiculaire. Nous devons reconnaître que l'opothérapie

testiculaire scientifique n'existe pas actuellement. Malgré les travaux très nombreux sur la question, nous ne sommes pas encore fixés sur le siège de la sécrétion et encore moins sur la nature de celle-ci. Il paraît incontestablement établi au point de vue physiologique que la glande génitale mâle et femelle ont une sécrétion interne, mais les faits physiologiques n'ont pas encore réussi à fournir une base solide à une thérapeutique vraiment scientifique. En ce qui concerne l'ovaire, nous savons qu'il déverse dans la circulation deux hormones antagonistes, mais les applications thérapeutiques de ces hormones restent encore à préciser. Quant au testicule, ses hormones nous sont complètement inconnues ; on ne les isole même pas à un état approximativement pur et surtout, nous manquons de procédés de dosage, sans lesquels il n'y a pas d'opothérapie possible. C'est tout dire que l'opothérapie à l'aide d'extraits testiculaires n'a pas fait de progrès non seulement depuis Brown-Séquard, mais peut-être depuis Dioscoride. On ne peut pas se fier à des impressions subjectives pour apprécier l'activité d'un médicament et tous les prétendus succès de cette méthode sont basés sur des preuves échappant à toute vérification. Aussi, devant l'état actuellement peu évolué de cette méthode thérapeutique, s'est on adressé à un procédé basé sur le même principe, mais assurant des conditions d'action plus physiologique.

Nous voulons parler de la pratique des greffes

glandulaires. Nous allons envisager dans l'ensemble tous les procédés nécessitant *un acte chirurgical*. Toutes les interventions proposées dans le but d'empêcher ou de reculer la sénescence se basent sur l'action prédominante ou même exclusive du testicule. Nous allons envisager successivement les greffes testiculaires, la ligature du déférent et enfin les petites interventions mal réglées encore, destinées à stimuler la vasomotricité testiculaire.

L'opération la plus logique est sans aucun doute la greffe. La première greffe testiculaire a été pratiqué probablement par John Hunter en 1762, qui implanta dans la cavité abdominale d'une poule un testicule de coq. Cette expérience reste longtemps isolée et ce n'est que beaucoup plus tard en 1849 que Bethold, puis en 1858 Philippeaux et en 1864 Montegazza, continuent la série. Il y a lieu d'établir une distinction très importante entre la greffe-méthode expérimentale et la greffe-procédé thérapeutique. L'expérimentation laisse un champ très libre dans le choix de l'animal donneur et récepteur, elle ne vise qu'un effet momentané pour prouver la réalité d'une sécrétion. Tout, le contraire est le terrain et le but de la greffe thérapeutique. Elle s'applique par définition à l'homme (nous n'envisageons pas ici la greffe dans la thérapeutique vétérinaire), mais ne peut, mises à part des conditions tout à fait exceptionnelles, se servir de l'homme comme donneur. Elle vise, en outre, à une activité permanente de l'organe transplanté, qui est

censé désormais fonctionner normalement dans un organisme qui n'est pas son milieu naturel.

Cette distinction établie, nous voyons dans quelle mesure les greffes testiculaires constituent une méthode thérapeutique digne d'être prise en considération. Avec les travaux de Voronoff la greffe testiculaire, de procédé expérimental, est devenue une méthode thérapeutique. Il a commencé ses études sur des boucs, béliers et taureaux en 1919. Là encore les greffes peuvent être réalisées dans des conditions quasi-expérimentales, car on a pu pratiquer des homo-greffes. Celles-ci, nous l'avons déjà dit, sont inapplicables en thérapeutique humaine. Voronoff s'est adressé aux singes ; réalisant ainsi une sorte d'intermédiaire entre l'hétéro-greffe et l'homo-greffe. Au point de vue de la technique opératoire des questions extrêmement complexes se sont posées : *a*) choix du greffon animal ;

b) Choix de l'emplacement du greffon sur l'organisme humain ;

c) Choix de la surface d'installation du greffon pour lui assurer la meilleure vascularisation possible ;

d) Avivement de la surface nourricière.

Pratiquement on fait chez l'homme l'opération typique de Voronoff, c'est-à-dire la transplantation d'un fragment de testicule de singe dans les bourses de l'homme selon le procédé extra-vaginal ou intra-vaginal. Chez la femme on prélève un fragment d'ovaire et on le transplante dans les grandes lèvres

ou sous le péritoine de la face antérieure de l'utérus (procédés de Dartigues).

Les résultats de ces interventions semblent extrêmement satisfaisants, mais là encore, comme dans tous les procédés employés depuis des siècles, il n'y a que des résultats subjectifs dont on ne peut tenir aucun compte.

La méthode de greffes a deux points attaquables. Nous ne reviendrons pas sur le premier, qui est de savoir si les glandes génitales jouent vraiment un rôle prépondérant dans le mécanisme de la sénescence ; le deuxième point est la signification biologique des greffes. Leriche en résumant l'état actuel de la question des greffes émet l'opinion suivante : « En l'état actuel des choses, la greffe interhumaine et entre espèces n'est pas possible, elle échoue pratiquement toujours en tant que greffe et à plus forte raison, c'est un leurre de chercher à greffer des tissus d'une espèce zoologiquement voisine ; » les tissus animaux présentent en effet une individualité surprenante, ce dont témoignent par exemple les globules rouges au cours des transfusions sanguines. Mais plus un tissu est différencié, plus les caractères individuels s'accusent et les tissus glandulaires semblent plus difficiles à faire changer de milieu que les hématies.

L'expérimentation et la pratique chirurgicale font sans doute subir un progrès considérable à la question des greffes au point de vue pratique et on arrive à préciser les conditions les plus favorables

pour la prise de greffes, mais il ne semble pas qu'actuellement cette méthode puisse résister à une critique serrée. Cette critique ne doit pas se contenter des améliorations subjectives constatées par les sujets greffés ; elle doit se baser sur des tests physiologiques objectifs et sur l'examen histologique des transplants. Il est incontestable qu'après l'opération, la glande transplantée manifeste son activité par une sécrétion hormonale tout comme le ferait un extrait actif. On peut, au moins provisoirement, penser qu'en croyant faire une greffe, nous nous bornons à déposer dans les tissus de l'hôte une véritable petite pharmacie en miniature, protégée par la mort même de la trame qui la porte (Leriche).

Le contrôle histologique montre que la greffe reste toujours un corps étranger dans l'organisme qui l'a reçue et elle finit par se résorber complètement. Tuffier en analysant des cas de greffe homoplastique d'ovaire reste très sceptique quant à la persistance du tissu transplanté. Les conclusions récentes de Rollet sont les suivantes : « Sans nier la possibilité d'effets physiologiques d'ailleurs temporaires, nos recherches nous permettent de conclure que même en se plaçant dans les meilleures conditions techniques, on ne peut espérer obtenir une greffe testiculaire, au sens vrai de ce mot. » La survie de la greffe est parfois très longue (3 ans 1/2 dans un cas de Retterer) mais on ne peut affirmer qu'elle soit indéfinie.

La ligature des canaux différents ou *opération de Steinach*, résulte de l'application thérapeutique d'une expérience d'Ancel et Bouin qui consiste à lier le canal déférent. Cette ligature détermine la dégénérescence des cellules spermatiques et le développement exagéré des îlots interstitiels. Steinach après de longues expériences sur des rats, applique ce principe sur l'homme et obtient des résultats surprenants. Sa technique est la suivante :

1° Incision longue de 6 centimètres en partant de la racine de la verge ;

2° On découvre le cordon que l'on dissèque soigneusement ;

3° On libère le déférent sur une longueur de 3 centimètres, en évitant de blesser l'artère ;

4° On lie le déférent avec de la soie, on le résèque sur une longueur de 2 centimètres et on referme.

L'opération de Steinach offre sur les greffes l'avantage d'être simple au point de vue de sa technique et elle semble donner des résultats subjectifs aussi intéressants. Quand on examine la question au point de vue biologique et sous le microscope, elle devient aussi complexe que les greffes. En Espagne l'opération de Steinach a été pratiquée sur une très large échelle et les résultats immédiats en étaient surprenants. Mais la durée des résultats semble être encore plus courte qu'avec les greffes. L'histologie nous apprend que pendant une première phase les cellules spermatiques dégénèrent et les cellules interstitielles se multiplient, mais

pendant une deuxième phase ces dernières ne tardent pas à s'atrophier à leur tour.

Leriche propose une explication ingénieuse du succès de toutes ces interventions : « les opérations de rajeunissement quelles qu'elles soient, qu'elles portent sur le canal déférent, sur l'épididyme ou sur les testicules, n'agissent vraisemblablement que comme opération en général et non en tant qu'opération spécifique. » Il croit que leur seul effet consiste dans la provocation d'une vasodilatation du testicule amenant un hyperfonctionnement temporaire. On n'explique guère autrement le succès des interventions telles que la scarification ou incision albuginéique de Smith, le passage de fils transtesticulaires, etc. La dernière venue de ces interventions modificatrices de la vasomotricité testiculaire est le badigeonnage des éléments du cordon avec de l'Isophénal selon le procédé de Doppler qui constitue une véritable sympathicectomie chimique. Elle semble être très en faveur actuellement en Allemagne et est pratiquée très largement par V. Eiselsberg.

Somme toute, nous pouvons dire actuellement que les procédés chirurgicaux constituent la réalisation la plus parfaite de la méthode de rajeunissement basée sur le rôle prépondérant des glandes génitales dans la sénescence.

Nous avons vu que cette méthode péchait par la base. Le rajeunissement est une chose et la réapparition des fonctions sexuelles est une autre chose.

Pende en 1926 préconise une méthode chirurgicale tenant compte du fait que la sénilité est un syndrome pluriglandulaire. Quand on a vu la complexité immense de la méthode des greffes on ne peut pas croire que des transplantations de plusieurs glandes puissent être réalisées avec quelque chance de succès dans l'état actuel de la question. Beaucoup plus encourageants sont les essais de sérothérapie « antisénile » effectués tout récemment. La base expérimentale de la méthode est le travail de Busquet. Cet auteur en 1927 réalise la revitalisation de vieux coqs et de chapons à l'aide de sérum de taureaux jeunes. Ce sérum est activé selon les principes de Carrel, en injectant aux taureaux du sérum d'animaux vieux, c'est-à-dire contenant des toxines de la sénilité. La contre-expérience par administration de sérum d'animaux vieux montre bien que le sérum des animaux jeunes contient une substance qui disparaît avec l'âge. Plus tard ce même auteur et P. Gley montrent que « la » ou « les » hormones actives de ces sérums ne montrent aucune spécificité sexuelle. Aussi en thérapeutique humaine on peut employer indifféremment du sérum d'animaux mâles ou femelles. Levassort en 1928 rapporte des observations très favorables sur des résultats obtenus avec ces sérums. Les résultats sont à tout point comparables à ceux qu'on obtient à l'aide des greffes. Faut-il alors s'adresser à des interventions chirurgicales complexe et malgré tout toujours risquées, alors que les mêmes résultats peuvent être

obtenus par des moyens purement médicaux. L'activation du sérum joue un rôle incontestable dans la qualité et la rapidité des résultats. Cette activation est obtenue selon le principe de Carrel ou bien en s'adressant à des animaux qui sont censés être en une sorte d'hyperfectionnement endocrinien. Les animaux en gestation représentent à ce point de vue là un cas tout à fait exceptionnel. On sait que l'hormone ovarienne et hypophysaire subissent une augmentation considérable dans les humeurs pendant la grossesse. Il est probable que certaines substances nécessaires au développement du fœtus lui sont fournies par la mère, et passent par conséquent dans la circulation de celle-ci. Pourquoi ne pas essayer d'utiliser ces substances, inconnues il est vrai, mais qui n'en semblent pas moins actives à en croire les vertus miraculeuses du « sucembryonnaire » sur la multiplication cellulaire.

Arrivés au terme de cette revue des procédés « thérapeutiques » contre la sénescence, il ne nous semble pas que la science actuelle ait le pouvoir d'assurer à l'homme une éternelle jeunesse. Est-ce son but ? Nous ne le croyons pas. Même le plus hardi parmi nous n'a jamais considéré la lutte contre la vieillesse comme la recherche d'une méthode thérapeutique radicale. Soulager cette longue agonie qu'est la vieillesse est une préoccupation légitime entrant dans le cadre de la médecine, mais « le rajeunissement est une chimère et par conséquent, la sénilité nous apparaît comme une nécessité inexo-

rable de toutes les cellules vivantes en général, et spécialement des cellules différenciées » (Marinesco). L'attitude morale que doit prendre l'homme devant la sénescence n'est plus de la compétence du médecin, ni du biologiste. Nous ne pouvons cependant nous empêcher de rappeler les paroles que Cicéron met sur les lèvres de Caton : « Si sapientiam meam admirari soletis, in hoc sumus sapientes, quod naturam optumam dicem, tamquam deum sequimus eique paremus. » La vieillesse est un état naturel, comme l'est la jeunesse. L'homme ne doit pas se donner l'illusion de modifier la nature et de se remplir d'orgueil. Malgré tous les progrès de sa science, il reste confondu devant un bourgeon, devant une larve de mouche qui échappent à toute ses conceptions. L'attitude morale d'un vieillard ne peut être que la résignation, comme dit l'orateur romain. « Nec nunc quidem vires desidera adulescentis-is enim erat locus alter de vitiis senectutis-non plus, quam adulescens tauri aut elephanti desiderabam. » Mais il ajoute : « quod est eo decet uti ». La morale saine doit considérer cette dernière époque de la vie « proche parente de la mort » comme dit Chateaubriand, avec toute la sérénité nécessaire et y chercher d'autres joies, d'autres occupations, que celles de la jeunesse et de l'âge mûr. Malgré tous les progrès de notre science, la morale de la sénescence n'a pas changé depuis l'auteur de *De Senectute*, qui reste le bréviaire de la vieillesse.

CONCLUSIONS

1° La sénescence est un processus physiologique inhérent à la nature même de la matière vivante. Elle se caractérise par deux ordres de modifications: les unes tissulaires, les autres humorales.

2° Les modifications tissulaires consistent en une hyperplasie des éléments conjonctifs, contrastant avec l'atrophie et la dégénérescence des tissus différenciés.

3° Les modifications humorales sont également de deux ordres : sécrétion de substances inhibitrices de la rénovation cellulaire et diminution des substances activantes de ce processus. Les modifications humorales semblent être, pour une part importante, sous la dépendance des glandes à sécrétion interne.

4° En l'état actuel de nos connaissances il est impossible de préciser le point de départ de ce processus complexe ; aussi les méthodes de soi-disant rajeunissement ne peuvent-elles être basées sur un principe scientifique.

5° Les méthodes les plus rationnelles semblent être celles qui considèrent la sénescence comme une déficience glandulaire complexe, un véritable *syndrome pluriglandulaire*.

6° Dans aucun cas, ces méthodes ne peuvent être considérées comme une thérapeutique spécifique ayant pour but de découvrir un « élixir de longue vie ». Elles sont destinées uniquement à soulager la déchéance physique et psychique de la vieillesse.

Vu : Le Président de la thèse,
CLAUDE.

Vu : le Doyen,
ROGER.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
S. CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

Barrier. — L'opothérapie des anciens. Thèse de Paris, 1903.

Bergonié et *Tribondeau.* — Action pathogène des agents physiques in Tr. Path. gén., 1912.

Bergson. — Evolution créatrice.

Berthold. — Transplantation des Bodens (Arch. f. An. u. Phys., 1849).

Bouin et *Ancel.* — Les cellules interstitielles des Mammifères (Arch. de Zool. exp. et gén., 1903).

— Sur la ligature des canaux déférents chez les animaux jeunes (Soc. Biol., 1904).

— Signification physiologique de la glande interstitielle chez les Mammifères (J. de Phys. et de Path. gén., 1904).

— Action de l'extrait de glandes interstitielles du testicule (Ac. Sciences, 1906, p. 132).

Boy-Teissier. — Leçons sur les maladies des vieillards. Paris, 1895.

Brouha et *Simonnet.* — Recherches cliniques sur l'hormone folliculaire (Presse Méd., 16 nov. 1927).

Brown-Séquard. — Comm. Soc. Biol., 15 juin 1889.

— Comm. Soc. Biol., 22 juin 1889.

Busquet. — Comm. Soc. Biol., 26 nov. 1927.

— Comm. Soc. Biol., 15 déc. 1928.

— Détermination du retour des caractères de masculinité (Revue intern. de Méd. et de Chir., déc. 1927).

Carrel. — Contribution to the study of the mechanism of the growth of connective tissue (J. of. exp. Med., 1913, p. 287).

— Antagonistic growth principles of serum and their relation to old age (J. of exp. Med., 1923, p. 419).

— Etudes sur les substances protéiniques ou lipoïdiques du sang des vieux animaux (Soc. Biol., 1921, p. 509).

— Diminution artificielle de la concentration des protéines du plasma pendant la vieillesse (Soc. Biol., 12 avril 1924).

— Mechanism of senescence (Bull. New.-York Ac. Med., nov. 1928).

Carrel et *Ebeling*. — Action des acides aminés sur la croissance des fibroblastes (Soc. Biol., 12 janv. 1924).

— La croissance des tissus (Soc. Biol., 1926, t. XCV, p. 1014).

— Antagonistic growth activting (J. of. exp. Med., 1923, p. 660).

— Leucocytic secretions (J. of. exp. Méd., 1923, p. 645).

— Action on fibroblasts of extract of homlogous tissues (J. of exp. Med., 1923, p. 199).

Carrel et *Ebeling*. — Age and multiplication of fibroblasts (J. of exp. Med., 1921).

— Survie et croissance des tissus (Soc. Biol., 1923).

— Indice de croissance du sérum sanguin (Soc. Biol., 26 janv. 1924).

Carrel et *Baker*. — Le sang dans la vieillesse (Soc. Biol., t. XCIII, p. 79).

— Conditions de croissance des cultures de tissus (Soc. Biol., t. XCV, p. 958).

Charcot. — Leçons cliniques sur les maladies des vieillards. Œuvres complètes, t. VII.

Cicéron. — Cato Maior, de Senectute.

Claude et *Gougerot*. — Les syndromes d'insuffisance pluriglandulaires, leur place en nosographie (Revue de Méd., oct.-nov. 1908).

— Soc. Biol., déc. 1907.

Dartigues. — Contribution iconographique à la greffe génitale de l'animal à l'homme (Soc. Méd. de Paris, 1928, p. 57).

— La greffe de revitalisation humaine, 1 vol. Paris, 1925.

— Mon expérience personnelle de la greffe génitale de l'animal à l'être humain (2e Journée méd. et vét. Marocaines, 1928).

Delbet. — Rôle du magnésium dans les phénomènes biologiques (Monde Méd., nov. 1929).

Demange. — Etudes cliniques et anatomo-pathologiques sur la vieillesse, 1886.

Dioscoride. — Materia medica.

Doppler. — Isophénal (Wiener Klin. Wochenschr., 1927, nº 2).

Eiselt. — Etude sur la vieillesse (Bratisl. Lekarske Listy, sept. 1929, anal. Paris Méd., 15 février 1930).

Gallois. — Le syndrome génito-surrénal. Th. Paris, 1914.

Geist. — Klinik der Greisenkrankheiten. Erlangen, 1860.

Gley. — Relations entre les organes à sécrétion interne et les troubles de ces sécrétions (Congrès intern. de Méd., Londres, 1913).

— Le problème de la sénescence et la doctrine des sécrétions internes (Clinique et Laboratoire, 1924).

— Les grands problèmes de l'endocrinologie, 1 vol., 1926.

— Sénescence et endocrinologie (Bull. Ac. Med., 1922, 14 mars).

Grasset. — Préface du Traité de Rauzier.

Guelpa. — Renouvellement des tissus, rajeunissement des fonctions (Soc. Méd. de Paris, 26 déc. 1908).

Hanak. — Critique du rajeunissement selon Steinach (Soc. Biol., 1921, LXXXV, 698).

Hufeland. — La macrobiotique. Lausanne, 1809.

Husnot. — Rapport au Congrès des aliénistes et neurologistes. Lille, 1906.

Le Dantec. — L'individualité et l'erreur individualiste. Paris, 1905.

Leriche. — Position de la question des greffes de tissu glandulaire chez les animaux et chez l'homme (Gaz. des Hôp., 7 avril 1928 et Journées méd. et vét. Marocaines, 1928).

Levassort. — Traitement de la sénescence par les effets dynamogéniques constatés chez l'homme avec le sérum activé des jeunes animaux mâles (Soc. Méd. de Paris, 13 et 28 janvier 1928).

— Traitement de la sénescence par l'ingestion de sérum de jeunes animaux mâles (La Quinzaine Méd., mars 1928).

Lévi (L.). — Sénilité précoce, syndrome pluriglandulaire (La Clinique, mai 1927).

Liébault. — Secrets de médecine et de philosophie, 1573.

Loeb (J.). — The mechanistic conception of life. Chicago, 1912.

— The organisme as a whole from a physico-chemical wiew point, 1 vol., 1916.

Lipscutz. — The internal secretions of the sex-glands. Cameridge, 1924.

Lorand. — Soc. Biol., 3 déc. 1904.

— La vieillesse. Paris, 1910.

Marinesco. — Etude histologique sur le mécanisme de la sénilité (Revue gén. de Sciences, 30 déc. 1904).

— Opération de Steinach et rajeunissement de l'organisme (Bull. Ac. Méd., 7 mars 1922).

Metchnikoff. — Etude sur la nature humaine, 1903.

— Essais optimistes, 1907.

— La dégénérescence sénile (Année biologique, 1897).

Minot (*S.*). — On certain phenomena of growing old (Proc. of the Am. Ass. for the adv. of science, 1891, p. 271-288).

Nathan. — Travaux récents sur le rajeunissement (Presse Méd., 1922, n° 22).

Pende. — Méthode de greffe pluriglandulaire hétéroplastique dans le traitement des endocrinopathies (Presse Méd., 10 déc 1927).

Pézard. — Le conditionnement physiologique des caractères sexuels secondaires chez les oiseaux. Th. de Sciences, Paris, 1898.

Rauzier. — Traité des maladies des vieillards, 1909.

Retterer et *Voronoff.* — La glande génitale mâle et les glandes endocrines ; études histo-physiologiques. 1 vol., 1921.

Rollet. — Recherches histologiques sur les greffes testiculaires (Journées Marocaines, 1928).

Sand (*K.*). — Vasectomie pratiquée chez un chien dans le but de régénération (Soc. Biol., 17 déc. 1921).

Schreiber. — A propos de la sénescence (La Clinique, déc. 1928.

Sédillot. — Rôle du foie dans la sénescence (Soc. Méd. Paris, 15 oct. 1928).

Steinach. — Die Verjüngung. Berlin, 1920.

Velu et *Balozet.* — La Greffe animale (Journées Marocaines, 1928).

Voronoff. — Greffes testiculaires. Paris, 1923.

Vulpian. — Leçons de physiologie générale et comparée du système nerveux, 1866.